Münster 1937 No 27 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

Über den Einfluß des Insulins auf den intermediären Kohlenhydratabbau

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

vorgelegt von

Heinrich Diebel

aus Solingen-Ohligs

1936

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe.

Dekan: Professor Dr. med. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Die Stoffwechselvorgänge im Organismus bestehen in der Hauptsache aus hydrolytischen Spaltungen, Oxydationen und Synthesen. Sie sind das Werk von Fermenten. Am eingehendsten wurde bisher der Kohlenhydratstoffwechsel untersucht. Die Art der Untersuchungsmethoden machte seine Erforschung leichter zugänglich.

Über das Insulin ist im Schrifttum schon viel berichtet worden. Es ist wahrscheinlich ein Eiweißstoff oder an einen solchen gebunden, die chemische Zusammensetzung aber ist erst wenig bekannt. Man weiß nur, daß es schwefelhaltig ist. Die meisten Untersuchungen befassen sich mit der Wirkung des Insulins auf das ganze Tier, ferner auf einzelne Organe. Hierbei steht natürlich die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels im Vordergrund des Interesses. Trotz der zahlreichen Arbeiten auf diesem Gebiete ist der feinere Mechanismus der Insulineinwirkung durchaus noch nicht völlig geklärt. Ein Problem ist besonders das Verschwinden des Blutzuckers. Die Aufgabe des Insulins besteht nach der Auffassung Bissinger und Lessers[1]) darin, den gekoppelten Prozeß von Glykogenaufbau und Glukose- oder Milchsäureverbrennung zu beschleunigen. Cori[2]) gelangt nach seinen an ganzen Tieren und Einzelorganen gewonnenen Erfahrungen zu der Ansicht, das Pankreashormon greife in erster Linie den Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels an. Macleod[3]) meint ebenfalls, nicht die Leber, sondern Skelettmuskel und Herz seien Hauptsitz der Wirkung. Balzer[4]) führt an, Insulin fördere die Verbrennung in der Muskulatur unter gleichzeitiger Synthese von Milchsäure zu Glykogen. Die von Lundsgaard und Holboell[5]) aufgestellte Theorie der Neoglukose, wonach die Bildung dieser Zuckerform wichtigste Funktion des Insulins ist, hat sich als falsch erwiesen.

---

[1]) Bissinger und Lesser: Skand. Arch. f. Physiol. 47, 185, 1925, Suppl.
[2]) Cori: J. of biol. Chem. 73, 555, 1927.
[3]) Macleod: Kohlenhydratstoffwechsel und Insulin, S. 318, 1927, Springer, Berlin.
[4]) Balzer und Mitarbeiter: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 120, 359, 1927.
[5]) Lundsgaard und Holboell: Skand. Arch. f. Physiol. 47, 179, 1925.

Im folgenden soll auf diejenigen Untersuchungen näher eingegangen werden, die auf den Sinn der vorliegenden Arbeit Bezug nehmen. Der Insulineinfluß auf den Kohlenhydratstoffwechel äußert sich u. a. in Aufbau und Abbau der Zwischenprodukte dieses Vorganges. Hinsichtlich der Milchsäure haben Dudley, Kuhn und Baur[6]) im Muskel von mit Insulin getöteten Tieren geringere Werte gefunden als beim normalen Organismus. Collazo und Laquer[7]) dagegen stellten beim normalen Tier fest, daß nach Insulinzusatz zum Muskelbrei eine erhöhte Milchsäurebildung eintrat. Die zugesetzte Insulinmenge ist nicht angegeben. Bei Versuchen an Katzen, Kaninchen und Mäusen fand Cori[8]) keinen Einfluß auf die Blutmilchsäure, sofern Krämpfe ausblieben. Dasselbe gilt für den Muskel. Zum Vergleich sei auf ein anderes Zwischenprodukt hingewiesen. Nach Gottschalk und Neuberg[9]) zeigte sich, daß unter Insulin die Entstehung von Acetaldehyd in vitro beschleunigt wird und daß große Injektionsdosen von Glukose und Insulin zusammen eine gesteigerte Konzentration dieses Stoffes hervorrufen. Im Gehirn ist nach Wohlgemuth[10]) im Gegensatz zu Muskel und Leber die Acetaldehydbildung bei Insulin herabgesetzt.

Das Verhalten des Glykogens ist am meisten an der Wirkung auf die Leber untersucht. Insulin fördert nach Cori[11]) die Glykogenbildung in der Leber. Althausen[12]) fand beim normalen Tier, daß Insulin + Glukose den Glykogengehalt der Leber vermindern, wenn er hoch war, bei mittlerem Gehalt zeitweise vermehren und bei niederem Gehalt relativ stark steigern. Aus ihren Versuchen an Leberbrei folgern Brugsch und Horsters[13]), daß Insulin Zucker zum Verschwinden bringen kann, während Otani[14]) hierbei und beim Muskelgewebe eine Verminderung beobachtete. Nach Best und Marks[15]) wird unter Insulin das Glykogen im Muskel vermehrt. Der Herzmuskel enthält ein glykolytisches Ferment, welches durch Insulin gehemmt wird.

Ahlgren[16]) untersuchte mit der bekannten Thunberg'schen

---

[6]) Kuhn und Baur: Z. f. physiol. Chem. 141, 68, 1924.
[7]) Collazo und Laquer: zit. n. Laqueur, Jahresber. über die ges. Physiol., 5, 1, 1924, S. 695.
[8]) Cori: ebenda.
[9]) Gottschalk und Neuberg: Biochem. Z. 155, 348, 1925.
[10]) Wohlgemuth und Nakamura: Biochem. Z. 175, 233, 1926.
[11]) Cori: Biochem. Z. 153, 423, 1924.
[12]) Althausen: ebenda 70, 510, 1933.
[13]) Brugsch und Mitarbeiter: Biochem. Z., 29, 78, 1925.
[14]) Otani: ebenda 47, 572, 1929.
[15]) Best und Marks: ebenda 37, 815, 1926.
[16]) Ahlgren: Skand. Arch. f. d. ges. Phys. 47, 1925 Suppl.

Methylenblaumethode die Einwirkung auf eine Reihe von Dehydrierungsvorgängen im Gewebe mit und ohne Glukose. Er brachte den Nachweis, daß von gewissen Insulinkonzentrationen an die Dehydrierungsvorgänge verlangsamt werden. Nach Glukosezusatz tritt dagegen Beschleunigung ein, bei weiter gesteigerter Insulinzufuhr eine Hemmung. Die stärkste Förderungwirkung auf den Glukoseabbau tritt bei 1.10^{-13} auf, in einer Arbeit von Niggebrügge[17]) bei 10^{-16}; die Ahlgren'schen Befunde wurden dort bestätigt. Danach regt Insulin im Hirngewebe den Glukoseabbau im Gegensatz zu Skelett- und Herzmuskel nicht an und verschlechtert die Dehydrierungen im Lebergewebe.

Die angeführten Untersuchungsergebnisse widersprechen sich vielfach, was wohl mit der Anwendung von verschiedenen Methoden zusammenhängt. Außerdem dürfte neben der spezifischen Wirkung des Insulins auch eine Giftwirkung durch unphysiologische Insulinkonzentrationen in Frage kommen, denn im normalen Organismus ist an sich der jeweils notwendige Insulingehalt schon vorhanden.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, den Einfluß des Insulins auf einige intermediäre Kohlenhydratabbauvorgänge bei verschiedenen Organen einiger Warmblüter festzustellen und zwar beziehen sich die Untersuchungen auf die Milchsäurebildung im Skelettmuskel, Herzmuskel und Hirn, sowie auf die Zuckerbildung in der Leber.

Verwandt wurde 1 — 5 g zerkleinertes Gewebe von frisch geschlachteten Tieren, welches einer 2 — 3stündigen Digestion bei 38^0 C unterlag. Als Aufschwemmungsflüssigkeit diente Phosphatpufferlösung $P_H = 7{,}36$, m/40. Die Konzentration der zugesetzten Kohlenhydrate betrug 0,1 — 0,5 %, die der Insulinlösungen 10^{-18}— 10^{-4}, auf Trockeninsulin der I. G. Farbenwerke bezogen.

Die Versuche wurden in der im hiesigen Institut üblichen Weise durchgeführt. Die Einzelheiten der Ausführung sind von Haarmann[18]) in seinen Arbeiten ausführlich geschildert worden. An gleicher Stelle wird über zahlreiche Untersuchungen am überlebenden Gewebsbrei berichtet, insbesondere über die Fähigkeit der einzelnen Organe, aus im Gewebe präformierten oder zugesetzten Kohlenhydraten Milchsäure zu bilden. Soweit notwendig, wird auf die Ergebnisse später jeweils hingewiesen. Wenn auch Versuche solcher Art anders zu beurteilen sind als die Verhältnisse beim lebenden Wesen, so gestatten sie doch einen Einblick in die Grundwirkungen des zu untersuchenden Stoffes.

[17]) Niggebrügge: Inaugural-Diss., Münster 1935.
[18]) Haarmann: Biochem. Z. 255, 103, 1932.

Versuchsreihe I. (Tabellen 1 und 2).

Glykogen und Glukose sind die beiden wichtigsten Kohlenhydrate des Körpers. Sie bilden die Quelle für die Entstehung der Milchsäure. Ihre Bildung verläuft über mehrere Zwischenstufen, ein Vorgang, der in seinen Einzelheiten noch nicht ganz geklärt ist.

In dieser Versuchsreihe wird der Einfluß des Insulins auf die Milchsäurebildung im Skelettmuskel unter anaeroben Bedingungen untersucht. Der Skelettmuskel hat die Eigenschaft, von zugesetzten Kohlenhydraten vor allem das Glykogen, weniger die Glukose in Milchsäure zu überführen. Alle anderen Organe einschließlich Herzmuskel verhalten sich umgekehrt, sie bauen vorwiegend Glukose ab.

Vorauszuschicken ist noch, daß zunächst die Milchsäurebildung aus den im Gewebe präformierten Kohlenhydraten bestimmt wurde (= Nullversuch), ferner die Mehrbildung an Milchsäure nach Zusatz von Glukose bzw. Glykogen. Nach Haarmann und Stratmann[19]) ist die Konzentration der zugefügten Kohlenhydrate von starkem Einfluß auf die Milchsäurebildung, zum Beispiel liegt bei der Kaninchenmuskulatur das Maximum bei der physiologischen Konzentration von 0,1 % Glukose, während höhere Dosierung schwächer wirkt oder gar hemmt.

Die einzelnen Milchsäurewerte sind in mg auf 100 g Gewebe angegeben.

Aus Tabelle 1 sind die Ergebnisse beim Skelettmuskel vom Rind zu ersehen.

Die Versuche erstrecken sich hier lediglich auf Insulin ohne Zusatz und nach Zusatz von Glukose (0,1 % und 0,5 %). Überall ist im Kontrollversuch Milchsäurenachbildung sichtbar. Insulin ohne Zusatz ruft allgemein in beiden Versuchen eine leichte Hemmung der Milchsäurebildung hervor, die bei mittlerer Dosierung in Versuch 1 mehr zum Ausdruck kommt. Glukosezusatz von 0,1 % ergibt in den Werten keine klaren Schwankungen. In Versuch 1 ist von 10^{-7} — 10^{-5} hemmende Wirkung erkennbar. Besser zeigt sich der Einfluß des Insulins bei 0,5 % Glukose. In Versuch 1 sind die Milchsäurewerte von 10^{-13} — 10^{-10} auffallend niedrig, in Versuch 2 sogar fortlaufend von 10^{-11} — 10^{-5}.

Skelettmuskel vom Kaninchen ist in Tabelle 2 Gegenstand der Untersuchung.

---

[19]) Haarmann uud Stratmann: Biochem. Z., 256, 361, 1932.

Tabelle 1.

Skelettmuskel, Rind Milchsäure in mg %

Versuchsanordnung	1			2		
	ohne Zusatz	Glukose 0,1 %	Glukose 0,5 %	ohne Zusatz	Glukose 0,1 %	Glukose 0,5 %
Direkter Vers.	321			453		
Kontrollversuch	756	798	630	936	900	765
Insulin 10^{-18}	765	801	609	930	927	750
10^{-17}	750	765	600	942	906	756
10^{-16}	735	771	618	945	951	765
10^{-15}	753	768	596	969	900	750
10^{-14}	750	831	636	936	945	780
10^{-13}	720	798	552	858	876	765
10^{-12}	729	798	564	888	876	750
10^{-11}	722	786	570	921	930	720
10^{-10}	693	—	579	936	858	732
10^{-9}	702	774	615	906	876	735
10^{-8}	720	786	636	912	900	720
10^{-7}	720	750	600	900	879	726
10^{-6}	735	750	603	912	918	690
10^{-5}	675	720	600	918	885	666
10^{-4}				—	903	672

In Versuch 1 ist die Milchsäurenachbildung beim Glykogen am stärksten ausgeprägt. Die Kontrollversuche ohne Zusatz und nach Zufügen von Glukose zeigen nur geringe Nachbildung. Bei Insulin ohne Zusatz besteht Neigung zu Milchsäurehemmung, die in Versuch 1 von 10^{-11} — 10^{-7} deutlich in Erscheinung tritt. Dagegen ist bei Insulin + Glukose (0,2 %) eine Einwirkung kaum zu bemerken. Höchstens in Versuch 2 kann man bei mittlerer Konzentration ein geringes Ansteigen der Werte annehmen. Insulin + Glykogen steigert deutlich den Milchsäuregehalt von 10^{-14} — 10^{-11}, der jedoch von 10^{-8} an verringert ist.

Insulin ohne Zusatz hemmt also bei Kaninchen- und Rindsmuskel die Milchsäurebildung, und zwar am stärksten in mittleren Gaben. Aus den Glukoseversuchen ersieht man, wie wichtig die Konzentration der zugefügten Zuckermenge ist. Wo diese niedrig gewählt wurde, ist der Insulineinfluß augenscheinlich gering. Das gilt für Kaninchen- und Rindermuskel. Nach stärkerem Glukosezusatz (0,5 %) tritt beim Rinde, hauptsächlich bei mittlerer Konzentrationsbreite, eine Hemmung der Milchsäurebildung auf.

Glykogen ergibt bei Mittelgaben unter Insulin Steigerung der Abbauvorgänge, in hohen Konzentrationen Absinken der Milchsäurewerte.

Tabelle 2.

Skelettmuskel, Kaninchen Milchsäure in mg %

Versuchsanordnung	1			2	
	ohne Zusatz	Glukose 0,2 %	Glykogen	ohne Zusatz	Glukose 0,2 %
Direkter Versuch	666			498	
Kontrollversuch	687	648	1128	519	510
Insulin 10^{-18}	660	636	1080	483	504
10^{-17}	672	606	1110	498	483
10^{-16}	675	630	1080	477	486
10^{-15}	696	663	1146	498	552
10^{-14}	680	654	1200	498	549
10^{-13}	678	684	1170	—	540
10^{-12}	681	675	1185	489	525
10^{-11}	651	—	1200	465	510
10^{-10}	636	684	1152	534	519
10^{-9}	648	660	1152	477	519
10^{-8}	645	630	1082	498	522
10^{-7}	645	705	1080	519	510
10^{-6}	671	636	1080	498	507
10^{-5}	636	654	902	564	501

Versuchsreihe II. (Tabellen 3 und 4).

In der zweiten Versuchsreihe soll, gleichfalls ohne O_2-Anwesenheit, die Wirkung des Insulins auf die Milchsäurebildung im Herzmuskel von Rind und Hund geprüft werden, Die Herzmuskulatur verwertet von den Kohlenhydraten am besten die Glukose.

Bei den Rinderversuchen ist darauf hinzuweisen, daß sie großenteils wenig Milchsäurenachbildung aufweisen. Die Ursache ist vor allem in der Frische des verwandten Gewebes zu suchen. Auf diesen Faktor hat besonders Ahlgren [20]) hingewiesen. Denn die Fermentreaktion des überlebenden Gewebes ist sehr empfindlich und unterliegt frühzeitig Veränderungen. Die Schwierigkeit, ein solches Material zu bekommen, mag hier mitspielen.

[20]) Ahlgren: Skand. Arch. f. d. ges. Phys. 47, 115, 1925 Suppl.

In Tabelle 3 läßt Insulin ohne Zusatz einen fördernden Einfluß erkennen, hauptsächlich von 10^{-13} — 10^{-10}, nach Glukosezusatz besteht bei mittleren Konzentrationen Hemmung. Bei starken Insulingaben wird z. T. die Milchsäurebildung angeregt (Versuch Glukose 0,1 %). Auch aus diesen Versuchen geht die Bedeutung der zugesetzten Zuckermenge hervor.

Tabelle 3.

Herz, Rind Milchsäure in mg %

Versuchsanordnung	1 ohne Zusatz	2 Glukose 0,1 %	3 Glukose 0,3 %	4 Glukose 0,5 %
Direkter Versuch	345			
Nullversuch	468	468	468	468
Kontrollvers.(Glukose)	468	552	597	609
Insulin 10^{-18}	462	543	591	594
10^{-17}	492	576	615	588
10^{-16}	459	570	600	582
10^{-15}	513	549	615	576
10^{-14}	480	579	603	603
10^{-13}	507	540	602	564
10^{-12}	504	549	573	555
10^{-11}	501	582	579	546
10^{-10}	507	594	579	570
10^{-9}	498	552	552	579
10^{-8}	483	564	513	603
10^{-7}	486	603	594	642
10^{-6}	481	600	588	654
10^{-5}	477	567	594	589

Die Versuche an Herzmuskel vom Hund zeigen ein anderes Verhalten. Dies kommt in Tabelle 4 zum Ausdruck.

Die Differenz zwischen Null- und Kontrollversuch ist bei Glukose deutlich, bei Glykogen jedoch kaum vorhanden. Die Glukoseversuche lassen eine leichte Steigerung der Milchsäurebildung in den mittleren Konzentrationen annehmen, bei höheren Gaben tritt in Versuch 2 eine Hemmung ein. Bei Glykogenzusatz findet sich zunehmend von 10^{-18} — 10^{-5} ein Ansteigen der Milchsäurewerte.

Während also beim Hund nach Glukosezusatz bei mittlerer Insulinkonzentration die Milchsäurebildung etwas ansteigt, bei

höheren aber teilweise vermindert wird, findet man im Herzmuskel vom Rind bei Mittelgaben vorwiegend Hemmung und höhergehend Steigerung, Die Verhältnisse bei den einzelnen Tieren sind demnach verschieden.

Tabelle 4.

Herzmuskel, Hund Milchsäure in mg %

Versuchsanordnung	1 Glukose 0,3 %	2 Glukose 0,3 %	3 Glukose 0,3 %	1 Glykogen 0,3 %
Direkter Versuch	378	330	243	270
Nullversuch	408	396	381	422
Kontrollversuch	558	564	535	425
Insulin 10^{-18}	537	522	525	474
10^{-17}	528	498	528	474
10^{-16}	510	480	530	483
10^{-15}	555	594	528	478
10^{-14}	570	612	536	510
10^{-13}	582	546	565	522
10^{-12}	537	594	574	515
10^{-11}	555	582	626	535
10^{-10}	—	576	—	526
10^{-9}	540	444	605	560
10^{-8}	564	450	566	550
10^{-7}	540	486	558	535
10^{-6}	585	486	520	535
10^{-5}	564	612	520	515
10^{-4}	564	—	474	490

Versuchsreihe III. (Tabelle 5).

In den folgenden Versuchen soll das Verhalten der Milchsäurewerte unter Insulineinfluß bei O_2-Anwesenheit untersucht werden, und zwar an Skelett- und Herzmuskel vom Rinde. Zugesetzt wurde Glukose 0,3 %. Es ist bekannt, daß die Milchsäurebildung im Stoffwechsel bei O_2-Abschluß und O_2-Anwesenheit erhebliche Unterschiede zeigt bei den einzelnen Geweben und Tieren. Nach Haarmann und Brink[21]) wird der Milchsäuregehalt ohne Glukosezusatz in den einzelnen Organen, so auch in

[21]) Haarmann und Brink: Biochem. Z. 282, 419, 1935.

Skelettmuskel- und Herzmuskel des Rindes, aerob wenig verändert. Bei Glykogen- und Glukosezusatz bleiben die Werte gleich. Ausnahmen bilden Hund und Kaninchen. Bei gleicher Prüfung unter O_2-Abschluß beobachtet man hier eine Steigerung. Lediglich Hirn verhält sich in beiden Fällen gleich.

Tabelle 5.

Skelett- und Herzmuskel, Rind Milchsäure in mg %

(0_2-Versuche)

Versuchsanordnung	Skelettmuskel	Herzmuskel
	Glukose 0,3 %	Glukose 0,3 %
Direkter Versuch	264	553
Nullversuch	258	498
Kontrollversuch	273	468
Insulin 10^{-18}	276	453
10^{-17}	276	474
10^{-16}	270	402
10^{-15}	276	396
10^{-14}	276	378
10^{-13}	270	429
10^{-12}	279	429
10^{-11}	276	441
10^{-10}	267	444
10^{-9}	270	444
10^{-8}	273	474
10^{-7}	276	438
10^{-6}	270	435
10^{-5}	273	441

Im Versuch mit Skelettmuskel wurde keine Milchsäure nachgebildet. Zudem sind die Streuungen bei den Ergebnissen so gering, daß eine Verwertung kaum möglich ist.

Anders liegen die Verhältnisse beim Herzmuskel. Hier ergibt der Kontrollversuch mit Zucker niedrigere Milchsäurewerte als der direkte Versuch und auch als der Nullversuch. Unter Insulin kommt es bei allen Konzentrationen zu einem weiteren Schwund, der bei 10^{-16} — 10^{-12} am besten in Erscheinung tritt und besonders in die Augen springt, wenn man dazu den betreffenden Glukoseversuch ohne O_2-Anwesenheit (siehe Tab. 3) vergleicht.

Dort nämlich hatte sich viel Milchsäure nachgebildet, deren Menge ebenfalls durch Insulin gehemmt wurde, wenn auch nicht in dem Umfange wie hier.

Versuchsreihe IV. (Tabelle 6),

Weiterhin wurde unter anaeroben Bedingungen untersucht, wie Insulin nach Glukosezusatz auf die Milchsäurebildung des Hundehirns einwirkt. Bekanntlich ist der Mechanismus des Glukoseabbaus zu Milchsäure beim Gehirn anders als in den übrigen Organen, denn es bilden sich im Gehirn intermediär keine Phosphorsäureester.

Tabelle 6.

Hirn, Hund Milchsäure in mg %

Versuchsanordnung	1	2	3
	Glukose 0,3 %	Glukose 0,3 %	Glukose 0,3 %
Direkter Versuch	159	226	246
Nullversuch	165	334	234
Kontrollversuch	605	570	456
Insulin 10^{-18}	618	550	480
10^{-17}	597	562	445
10^{-16}	603	550	450
10^{-15}	597	570	445
10^{-14}	588	558	464
10^{-13}	591	552	456
10^{-12}	633	564	456
10^{-11}	642	540	464
10^{-10}	593	528	494
10^{-9}	609	564	464
10^{-8}	585	564	450
10^{-7}	624	558	445
10^{-6}	618	540	448
10^{-5}	582	540	475
10^{-4}		545	450

Wie aus der Tabelle hervorgeht, hat sich im Kontrollversuch gegenüber dem direkten Versuch und dem Nullversuch eine erhebliche Menge Milchsäure nachgebildet. Jedoch haben die Insulin-

verdünnungen in allen drei Versuchsreihen keinerlei Einfluß gehabt. Das negative Ergebnis mag darin begründet sein, daß das Hirngewebe an sich für eine Insulineinwirkung auf den Zuckerabbau nicht in Betracht kommt. Vielleicht war auch die Jahreszeit für die Untersuchung ungünstig, da sie im Februar vorgenommen wurde. Jahreszeitliche Schwankungen spielen aber, worauf besonders Haarmann[22]) hingewiesen hat, im Stoffwechsel der Organismen eine hervorragende Rolle.

Versuchsreihe V. (Tabelle 7).

Während bislang die Milchsäurebildung Gegenstand der Insulinversuche war, soll im folgenden der Einfluß des Hormons auf die Zuckerbildung in der Leber untersucht werden. Nach dem Tode des Tieres wird das Leberglykogen in Zucker überführt.

Tabelle 7.

Leber, Hexose mg %

Versuchsanordnung	Rind	Kaninchen	
	1	1	2
Direkter Versuch	2760	1660	1930
Nullversuch	3080	2120	3980
Kontrollvers. (Stärke)	3330	2420	4500
Insulin 10^{-18}	3220	2340	4530
10^{-17}	3190	2360	4570
10^{-16}	3370	2400	4570
10^{-15}	3340	2320	—
10^{-14}	3050	2340	4600
10^{-13}	3200	2360	4570
10^{-12}	3100	2400	4600
10^{-11}	3100	2320	4440
10^{-10}	3100	2380	4230
10^{-9}	3100	2340	4180
10^{-8}	3230	2610	4420
10^{-7}	3200	2610	4550
10^{-6}	3080	2610	4230
10^{-5}	3100	2360	3980
10^{-4}		2220	4230

[22]) Haarmann: Biochem. Z. 255, 103, 1932.

Im Gegensatz zu den übrigen Organen wird bei diesem Vorgang wenig oder überhaupt keine Milchsäure gebildet. Auch zugesetztes Glykogen bewirkt keine Vermehrung der Milchsäure. Beim Kontrollversuch wurde als Zusatz Stärke benutzt. Dies ist ohne weiteres zulässig, denn die Stärke verhält sich genau so wie Glykogen. Beide Stoffe sind ja auch aus demselben Grundkörper zusammengesetzt. Verwendung fand die Leber von Rind und Kaninchen.

Rinderleber bildet im Kontrollversuch nur mäßig Zucker nach. Insulinzusatz hat Hemmung zur Folge, die vor allem von 10^{-12} — 10^{-9} hervortritt. In hoher Konzentrationsbreite weist diese einen geringeren Grad auf.

Bei Kaninchenleber ist die Zuckerbildung nach Stärkezusatz gegenüber dem direkten Versuch beträchtlich. Die Ergebnisse nach Insulinzufuhr sind nicht eindeutig. Während das Insulin in Versuch 2 genau wie beim Rinde die Zuckerbildung hemmt, wird diese in Versuch 1 bei höheren Konzentrationen beschleunigt. Im ganzen kann man den Schluß ziehen, daß Insulin in physiologischen Konzentrationen auf die Hexosebildung in der Leber einen hemmenden Einfluß ausübt.

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß des Insulins auf einige intermediäre Kohlenhydratabbauvorgänge untersucht. Dabei ergibt sich folgendes: Insulin ohne jeden Zusatz hemmt die anaerobe Milchsäurebildung im Skelettmuskel, vor allem bei mittlerer Dosierung. Herzmuskulatur verhält sich umgekehrt. Nach Glukosezusatz wird die Milchsäurebildung im Skelettmuskel, vorwiegend in mittleren Insulinkonzentrationen, ebenfalls herabgesetzt. Auch im Herzmuskel des Rindes zeigt sich eine Hemmung, die bei O_2-Gegenwart sogar zu einem starken Milchsäureschwund wird. Höhere Insulinkonzentrationen haben teilweise ein leichtes Ansteigen der Werte zur Folge, dagegen nicht beim Herzmuskel des Hundes. Im Hirngewebe ist ein Einfluß des Insulins auf den Glukoseabbau nicht sichtbar. Nach Glykogenzusatz steigert Insulin die Milchsäurebildung im Skelettmuskel bei mittleren Konzentrationen und hemmt sie in hohen Konzentrationen, während man im Herzmuskel ein fortlaufendes Ansteigen der Werte beobachtet. Auf die Zuckerbildung in der Leber übt das Insulin in physiologischen Konzentrationen einen hemmenden Einfluß aus.

Die Wirkung auf die einzelnen Organe ist also keineswegs einheitlich. Jedes getrennt untersuchte Gewebesystem bietet seine besondere Insulinempfindlichkeit. Vielfach wirken große Insulingaben umgekehrt ein wie die physiologischen mittleren Konzentrationen. Selbst bei gleichartigen Versuchen bestehen individuelle Schwankungen bei derselben Tierart. Ferner lassen einige Versuche erkennen, daß die Insulinwirkung bei stärkerem Glukosezusatz deutlicher zum Vorschein kommt. Auf die Wichtigkeit der Frische des Gewebes und der jahreszeitlichen Schwankungen wurde bei der Einzelbesprechung bereits hingewiesen.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Heinrich Diebel, am 28. April 1910 in Köln-Lindenthal als Sohn des Oberpostsekretärs Johannes Diebel und seiner Ehefrau Katharina geb. Pflug. Ich besuchte zunächst die Volksschule in Solingen-Ohligs und anschließend das Ohligs-Walder-Realgymnasium, das ich Ostern 1930 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Hierauf studierte ich Medizin an den Universitäten Köln, Tübingen, Kiel und Münster (Westf.), wo ich im Dezember 1935 das medizinische Staatsexamen bestand.